

Aus der Abteilung Pädiatrie II mit Schwerpunkt Hämatologie
der Kinderklinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin
(Kaiserin Auguste Viktoria Haus)

Leiter: Professor Dr. med. Hansjörg Riehm

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VON
DIPROPYLACETAT (DPA) AUF DIE HÄMOSTASE
IM KINDESALTER

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität

Berlin

vorgelegt von

Ingrid Bensel

aus Stendal

1977

**Aus der Abteilung Pädiatrie II mit Schwerpunkt Hämatologie
der Kinderklinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin
(Kaiserin Auguste Viktoria Haus)**

Leiter: Professor Dr. med. Hansjörg Riehm

**UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VON
DIPROPYLACETAT (DPA) AUF DIE HÄMOSTASE
IM KINDESALTER**



Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität

Berlin

vorgelegt von

Ingrid Bensel

aus Stendal

Referent: Professor Dr.med. H. Riehm

Korreferent: Professor Dr.med. H. Brücher



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am 20. Mai 1977

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	2
2. Patientengut	6
2.1. Beschreibung der Patientengruppen	6
2.1.1. DPA-Gesamtgruppe	7
2.1.1.1. DPA-Monotherapie-Gruppe	7
2.1.1.2. DPA-Kombinations-Gruppe	7
2.1.2. Kontrollgruppe	7
2.2. Therapie mit DPA	8
3. Material und Methoden	9
3.1. Gewinnung des Untersuchungsmaterials	9
3.2. Thrombelastogramm (TEG)	10
3.3. Primäre Hämostase	11
3.4. Plasmatische Gerinnung	14
3.5. Zusatzuntersuchungen	18
4. Ergebnisse	19
4.1. Thrombelastogramm (TEG)	19
4.2. Primäre Hämostase	19
4.3. Plasmatische Gerinnung	20
4.4. Zusatzuntersuchungen	21
4.5. Statistische Auswertung	21
4.6. Klinische Beobachtungen	22
5. Diskussion	23
5.1. Thrombelastogramm (TEG)	23
5.2. Primäre Hämostase	24
5.3. Plasmatische Gerinnung	25
5.4. Einfluß der DPA-Dosis und Behandlungsdauer	26
5.5. Wirkungsmechanismen	27
5.6. Klinische Bedeutung	29
6. Zusammenfassung	30
7. Tabellen und Abbildungen	32
8. Literaturverzeichnis	42

1. EINLEITUNG

Die medikamentöse Behandlung kindlicher Epilepsien kann trotz der Vielfalt der zur Verfügung stehenden Mittel große Schwierigkeiten bereiten. Wenn nach mitunter langwieriger Suche die jeweils wirksamsten Präparate und Dosierungen für einen Patienten ermittelt worden sind, können Nebenwirkungen auftreten, die regelmäßige Überwachung oder sogar eine erneute Änderung des Therapieplans erfordern.

Am häufigsten werden folgende Begleiterscheinungen beobachtet (1,2,3): hämatologische Erkrankungen, gastrointestinale Unverträglichkeit, allergische Dermatosen, Gingivahyperplasie, Lebertoxizität, Induktion einer Rachitis, Nierenschädigung und zentralnervöse Erscheinungen wie Somnolenz, Ataxie, Schwindel, Übelkeit, Nystagmus und Diplopie.

Für die hämatologischen Veränderungen bei antikonvulsiver Medikation werden unterschiedliche Entstehungsweisen angenommen. Eine allergisch-toxische Knochenmarkschädigung kann das blutbildende System insgesamt oder dessen Teilsysteme einzeln betreffen und so zu Pancytopenie, aplastischer Anämie, Agranulozytose oder Thrombopenie führen (4,5). Des weiteren wird eine Vitamin B₁₂- und Folsäureresorptionsstörung als Ursache einer megaloblastären Anämie vermutet (4,6,7,8). Schließlich soll eine Beeinflussung der Hämostase in einigen Fällen von hämorrhagischen Erkrankungen bei Neugeborenen vorliegen, deren Mütter während der Schwangerschaft antiepileptisch behandelt wurden (9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16). Dabei waren die Gerinnungsuntersuchungen bei den Müttern unauffällig. Als mögliche

Mechanismen werden selektive Hemmung der Synthese von Gerinnungsfaktoren in der Leber, Herabsetzung der Vitamin K-Verwertung oder Komplexbildung mit Prothrombin diskutiert (15).

Im Jahre 1965 wurde eine krampfhemmende Substanz entdeckt (17), die nach den Ergebnissen langer klinischer Studien von den geschilderten Nebenwirkungen lediglich die gastrointestinale Unverträglichkeit aufwies (18,19,20,21,22,23). Es handelt sich um das Natriumsalz der 2-Propyl-valeriansäure (Di-n-propyl-essigsäure, Dipropylacetat, DPA)^{x)}. Es unterscheidet sich von den übrigen Antikonvulsiva in mehrfacher Hinsicht.

Erstens weist es in seiner einfachen chemischen Struktur keine Ringverbindung mit der Stickstoffgruppierung $\begin{array}{c} \text{C}-\text{N}-\text{C} \\ | \quad | \quad | \\ \text{O} \quad \text{R} \quad \text{O} \end{array}$ auf, die bei den herkömmlichen Antiepileptika als Träger ihrer Wirksamkeit angesehen wird (24).

Zweitens besitzt es eine besondere Wirkungsweise im Zentralnervensystem. Durch Hemmung der γ -Aminobuttersäure-Transaminase wird γ -Aminobuttersäure vermindert abgebaut und reichert sich im Gehirn an (25,26). Da diese Substanz der einzige zur Zeit bekannte, aus dem Gehirn isolierte Hemmstoff prä- und postsynaptischer Entladungen ist (27,28,29), resultiert aus seiner Anhäufung eine krampfhemmende Wirkung.

x) Ergenyl^R (Labaz GmbH, Düsseldorf)

Ferner soll DPA zur besseren Nutzung des Sauerstoffangebots in den Nervenzellen führen und so das Entstehen einer Anoxie erschweren, die konvulsive Krisen begünstigt (30).

Als weitere Besonderheit steigert DPA die Vigilanz der meisten Patienten und bewirkt eine Besserung von epileptischen Wesensänderungen (18,19,20,22, 23).

Hauptanwendungsgebiet des DPA stellen die Petit-Mal-Epilepsien dar, insbesondere die klassische Pyknolepsie(18,19,20,21,22,23). Hier kommt es in der Mehrzahl der Fälle zu Anfallsfreiheit und Normalisierung des Elektro-Encephalogramms. Auch bei Grand-Mal-Epilepsien werden gute Erfolge erzielt. Bei Temporallappen- und fokalen Anfällen sind die Behandlungsergebnisse schlechter.

Einen festen Platz in der antikonvulsiven Therapie nimmt DPA auch wegen seiner in klinischen Studien beobachteten geringen Schädlichkeit ein. Als Begleiterscheinungen werden überwiegend Symptome gastrointestinaler Unverträglichkeit, wie Magenschmerzen, Inappetenz und Erbrechen, angegeben (18,19,20,21,22,23). Vereinzelt werden Haarausfall und Gewichtszunahme infolge Appetitsteigerung beschrieben (20,22). Auch bei langdauernder und hochdosierter Medikation treten keinerlei hämato-, hepato- oder nephrotoxische Nebenwirkungen auf (18,19,20,21,22,23).

Um so mehr interessiert der Bericht von Sutor (31) über einen Einfluß des DPA auf die primäre Hämostase. Es wird die Vermutung geäußert, DPA bewirke,

möglicherweise dosisabhängig, eine Thrombopenie und eine Reduktion der Plättchenfunktion. Die Ursache dieser thrombozytären Veränderungen soll dabei nicht in einer allergisch-toxischen Knochenmarkschädigung liegen wie bei anderen Antiepileptika. Vielmehr werden eine anfängliche Steigerung der Aggregationsbereitschaft mit einem Verbleiben nur weniger, funktionsgestörter Thrombozyten in der Blutbahn, eine direkte Alteration der Plättchen oder eine Beeinträchtigung ihrer Funktion erwogen. Diese Feststellungen werden durch andere Autoren teils bestätigt (32), teils in ihrer Aussage abgeschwächt (33). Nach den Untersuchungsergebnissen von v.Voss und Mitarbeitern (32) scheint die Beeinflussung der Plättchenfunktion durch DPA auf einer Hemmung der ADP-Freisetzung zu beruhen. Dieser Angriffspunkt wird bereits für die Azetylsalizylsäure angenommen (34). Möglicherweise kommt es zur Synthesehemmung von Prostaglandin E₂, das für die Freisetzungsreaktion und damit für die Aggregation der Blutplättchen von entscheidender Bedeutung ist (35).

Um diesem schwerwiegenden Verdacht bei einem so wichtigen Medikament nachzugehen, wurden bei einer größeren Anzahl mit DPA behandelter Patienten Untersuchungen der Hämostase vorgenommen. Es sollte festgestellt werden, ob unter einer DPA-Therapie

1. die primäre Hämostase gestört ist, insbesondere ob es zum Auftreten einer Thrombopenie oder von Thrombozytenfunktionsstörungen kommt,
2. die sekundäre Hämostase verändert wird,
3. klinische Anzeichen für eine Blutungsneigung vorliegen und
4. die fraglichen Erscheinungen dosisabhängig sind.

2. PATIENTENGUT

2.1. Beschreibung der Patientengruppen

Untersucht wurden wegen eines Krampfleidens in medikamentöser Behandlung stehende Patienten, die zur Verlaufskontrolle in der neurologischen Sprechstunde der Kinderklinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin im Kaiserin Auguste Viktoria Haus erschienen.

Insgesamt wurde bei 47 Patienten DPA angewendet. 14 Patienten erhielten DPA als einziges Medikament. Von ihnen litt die Hälfte an Pyknolepsien, 3 an Nicht-Pyknoleptischem Petit-Mal, 2 an astatischen Anfällen und je einer an psychomotorischen Anfällen und atypischem Retropulsiv-Petit-Mal.

33 Patienten wurde DPA in Kombination mit anderen Antiepileptika verabreicht. Es handelte sich um 18 Fälle von Absence-Epilepsien, wovon aber nur 3 reine Pyknolepsien waren. Bei 8 Patienten trat ein myoklonisch-astatisches Petit-Mal auf; in 7 Fällen lagen gemischte Anfallsleiden vor.

Ferner wurde eine Kontrollgruppe von 41 Patienten sehr heterogener Anfallsarten untersucht, die verschiedene Antikonvulsiva, aber nicht DPA erhielten. Diese Gruppe wurde herangezogen, um mögliche Einflüsse von DPA auf die Hämostase besser von denen anderer Antiepileptika abgrenzen zu können, da die Zahl allein mit DPA behandelter Patienten nur gering war.

Der besseren Übersicht halber wurden die Patienten in folgende Gruppen unterteilt:

2.1.1. DPA-Gesamtgruppe

Die erste Gruppe (1) umfaßte sämtliche 47 Patienten, bei denen DPA zur Anwendung kam. Es waren 22 Jungen und 25 Mädchen. Das mittlere Alter (Median) betrug 9 9/12 Jahre (Tab.1).

2.1.1.1. DPA-Monotherapie-Gruppe

Die 14 Patienten (6 Jungen, 8 Mädchen) der DPA-Gesamtgruppe, die ausschließlich DPA erhielten, wurden als Gruppe 1a bezeichnet. Ihr mittleres Alter (Median) war 8 8/12 Jahre (Tab.1).

2.1.1.2. DPA-Kombinations-Gruppe

Die restlichen 33 Patienten der DPA-Gesamtgruppe (16 Jungen, 17 Mädchen), denen DPA in Kombination mit anderen Antikonvulsiva verabreicht wurde, bildeten die Gruppe 1b mit einem mittleren Alter (Median) von 9 10/12 Jahren (Tab.1).

Diese 33 Patienten nahmen insgesamt 55mal andere Antiepileptika zusätzlich zu DPA ein. Am häufigsten wurde DPA kombiniert mit Succinimiden, es folgten Primidon, Carbamazepin, Benzodiazepine und Hydantoine (Tab.2).

2.1.2. Kontrollgruppe

Die zweite Gruppe (2) setzte sich aus 41 Patienten (23 Jungen, 18 Mädchen) mit einem mittleren Alter (Median) von 9 8/12 Jahren zusammen, die ohne Verwendung von DPA antikonvulsiv behandelt wurden (Tab.1). Die 41 Patienten bekamen 77mal andere Antiepileptika als DPA. Am meisten vertreten waren

Hydantoine und Primidon, weniger häufig Barbiturate, Succinimide, Bromide und Benzodiazepine (Tab.2).

2.2. Therapie mit DPA

Die Therapie mit DPA war vor der Untersuchung mindestens einen Monat lang ohne Dosisänderung durchgeführt worden.

Die mittlere DPA-Dosis (Median) in mg pro kg Körpergewicht (KG) und Tag war zum Untersuchungszeitpunkt in der DPA-Gesamtgruppe 31,5 mg/kg KG/Tag, in der DPA-Monotherapie-Gruppe 28,5 mg/kg KG/Tag und in der DPA-Kombinations-Gruppe 33,6 mg/kg KG/Tag (Tab.1).

Die Dauer der Behandlung mit DPA betrug durchschnittlich (Median) vom Therapiebeginn bis zum Tage der Untersuchung bei der DPA-Gesamtgruppe 52 Wochen, bei der DPA-Monotherapie-Gruppe 51 Wochen und bei der DPA-Kombinations-Gruppe 53 Wochen (Tab.1).

Die einem Patienten vom Therapiebeginn bis zur Untersuchung verabreichte DPA-Gesamtmenge pro kg Körpergewicht (KG) erreichte für die DPA-Gesamtgruppe eine mittlere Menge (Median) von 11,5 g/kg KG, für die DPA-Monotherapie-Gruppe 10,2 g/kg KG und für die DPA-Kombinations-Gruppe 12,5 g/kg KG (Tab.1).

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Gewinnung des Untersuchungsmaterials

Die Patienten wurden zu einem willkürlichen Zeitpunkt einbestellt. Durch Punktion einer gestauten Kubitalvene mit steriler Einmalkanüle Nr.1 wurden zunächst 5 ml Nativblut in einer 20 ml-Plastik-Einmalspritze abgenommen. Nach Spritzenwechsel erfolgte in einer 10 ml-Plastik-Einmalspritze mit 1 ml 3,8% Na-citricum-Lösung die Entnahme von 9 ml Blut. Für die Bestimmung von Calcium, anorganischem Phosphat, alkalischer Phosphatase, SGOT und SGPT wurden weitere 5 ml Vollblut in einem Polystyrol-Röhrchen aufgefangen. Abschließend wurde am anderen Arm die Blutungszeit modifiziert nach Ivy gemessen.

Die zuerst gewonnenen 5 ml Nativblut dienten innerhalb von 90 Sekunden nach Entnahme zur Ermittlung der Thrombozytenadhäsivität. Vor und nach dieser Messung wurden einige Tropfen Vollblut zur Thrombozytenzählung in EDTA-Röhrchen ungerinnbar gemacht.

Vom Zitratblut wurden 5 ml in ein Polystyrol-Röhrchen gegeben und zur Untersuchung der Thrombozytenaggregation verwendet. Aus den übrigen 5 ml Zitratblut wurden zunächst ein Thrombelastogramm und das Blutbild angefertigt. Der Rest wurde scharf zentrifugiert und das Plasma in zwei Portionen bei -20°C für längstens 6 Monate eingefroren. Daraus wurden bestimmt: Fibrinogengehalt (nach Clauss und nach Laurell), Fibrinogen-Spaltprodukte, Partielle Thromboplastinzeit, Prothrombinzeit (nach Quick), Thrombinzeit und die Gerinnungsfaktoren II, V und VIII. Jede dieser Untersuchungen wurde im Plasma

sämtlicher Patienten jeweils am gleichen Tage vorgenommen. Die angewandten Meßverfahren sollen im folgenden näher beschrieben werden.

3.2. Thrombelastogramm (TEG)

Das Thrombelastogramm nach Hartert (36) ermöglicht die graphische Darstellung des gesamten Gerinnungsvorganges. Dabei wird recalcifiziertes Zitratvollblut in eine Cuvette aus V₂A-Stahl gefüllt, in die ein Stahlzylinder taucht, und mit Paraffinöl überschichtet. Die Cuvette vollführt Drehungen von 4°45" in beiden Richtungen um ihre Längsachse. Der Stahlzylinder wird bei zunehmender Festigkeit des Gerinnsels gleichfalls in Schwingungen versetzt, die photographisch registriert werden. Die Untersuchungen werden in einem Thrombelastographen der Firma Hellige durchgeführt. 0,6 ml des durchmischten Zitratvollbluts werden mit 0,4 ml CaCl₂-Lösung (0,025m CaCl₂ + 0,79 g NaCl/l) recalcifiziert. Von diesem Zeitpunkt bis zum Einfüllen von 0,36 ml des recalcifizierten Zitratbluts in die Cuvette und Beginn der Registrierung wird die Einfüllzeit gemessen.

Auf dem entwickelten Thrombelastogramm werden folgende Werte bestimmt: Die Reaktionszeit r kennzeichnet den Beginn der Gerinnung. Es ist die Zeit, die vergeht, bis der Ausschlag der Schwingungen 1 mm beträgt, zuzüglich der Einfüllzeit. Die Gerinnselbildungszeit k ist die Zeit vom Ende der Reaktionszeit bis zum Erreichen eines Ausschlags von 20 mm. Sie ist ein Maß für die Geschwindigkeit, mit der ein Thrombus bestimmter Festigkeit, nämlich der Elastizität $e=25$, entsteht. Die Maximalelastizität

m_g des Gerinnsels wird aus der maximalen Schwingungsamplitude in Millimetern (a) errechnet.

$$m_g = \frac{100}{100} \frac{a}{-a}$$

Die Normalbereiche sind: r-Zeit: 5,6 - 8,2 min
k-Zeit: 2,4 - 4,2 min
 m_g : 84 - 134

3.3. Primäre Hämostase

Zur Beurteilung der primären Hämostase werden die nachfolgenden Untersuchungen durchgeführt.

Die Blutungszeit wird modifiziert nach Ivy bestimmt (37). Dabei werden bei einem am Oberarm angelegten Staudruck von 40 mm Hg mit einem Hämostilet (Asid) an der proximalen Volarseite des Unterarms zwei je 5 mm tiefe Einstiche im Abstand von 1 cm gesetzt. Mit einem Rundfilterpapier wird alle 30 Sekunden das austretende Blut abgesaugt, bis ein Fibringerinnsel auftritt. Die Zeit vom Einstich bis zum Stehen der Blutung beträgt normalerweise höchstens 5,5 Minuten.

Die Thrombozytenzahl wird mit dem Coulter-Counter nach einer modifizierten Methode gezählt (38). Dazu werden 0,1 ml EDTA-Vollblut in ein Eppendorf-Hütchen mit 0,4 ml Zentrifugierlösung pipettiert und gut gemischt. Die Zentrifugierlösung besteht aus einem Heparin-Dextran-Gemisch (7 Teile 10% Longasteril^R-Lösung (Fresenius) + 1 Teil Liquemin^R (Roche) 5 000 E/ml). Bei 2 000 Umdrehungen in der Minute wird 5 Minuten in der Ecco-Zentrifuge zentrifugiert. Aus der oberen Hälfte des Überstandes werden 50 μ l entnommen und in einen Zähl-

becher mit 10 ml Isotonlösung (Coulter) gegeben. Mit dem Thrombo-Counter (Coulter) wird die Thrombozytenzahl gezählt. Normale Thrombozytenzahlen liegen zwischen $120\ 000/\text{mm}^3$ und $350\ 000/\text{mm}^3$.

Die Plättchenadhäsivität wird in einer modifizierten Form nach Hellem II untersucht (39,40). Nach Gewinnung von 5 ml Nativblut, wie oben beschrieben, wird eine kleine Menge zur Zählung der Thrombozyten als Ausgangswert (Vorwert) in ein EDTA-Röhrchen gegeben. Das restliche Blut wird innerhalb 90 Sekunden nach der Entnahme von einem umgebauten Perfusor (Braun, Melsungen) mit einer Geschwindigkeit von 6,6 ml/min durch einen 17 cm langen Polyäthylenschlauch (Innendurchmesser 2,15 mm) gepumpt, der mit 1 g Glaskugeln von 0,25 - 0,30 mm Durchmesser gefüllt ist. Nach Passage des Glaskugelfilters wird der letzte Milliliter Blut in einem EDTA-Röhrchen aufgefangen zur Bestimmung der Thrombozytenzahl (Nachwert). Die Adhäsivität wird als Prozent der im Filter durch Adhäsion zurückgehaltenen

Plättchen nach der Formel $\frac{\text{Vorwert}-\text{Nachwert}}{\text{Vorwert}} \times 100$ angegeben. Normal ist eine Adhäsivität von 60 - 100%.

Zur Messung der collageninduzierten Plättchenaggregation wird die Methode nach Heinrich und Róka (41, 42) in der nachstehend beschriebenen Modifikation verwendet. Hierzu wird bei Zimmertemperatur aus höchstens 2 Stunden altem Zitratblut durch 20minütiges Zentrifugieren bei 115 g plättchenreiches Plasma (PRP) hergestellt, das wegen schneller Veränderung der Plättchenfunktion bis zur Messung nicht länger als eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen soll. Die Thrombozytenzahl im PRP wird mit dem Coulter-

Counter gezählt. 1,5 ml PRP werden zu gleichen Teilen mit einer NaCl-Citrat-Lösung vermischt (9 Teile 0,9%NaCl-Lösung + 1 Teil 3,8% Na-citricum-Lösung) und bei 37°C zunächst 5 Minuten lang von einer Schlauchpumpe in einem geschlossenen PVC-Schlauchsystern durch eine Durchlaufcuvette und ein Aggregate abfangendes Membranfilter (Sartorius) mit Schaumstoffeinlage gepumpt (Aggregometer-Aufsatz; Vogel, Gießen). Die Durchlaufcuvette befindet sich im Strahlengang eines Photometers (Eppendorf; Filter 578 nm). Nach Zugabe von 15 µg Collagen in einer Lösungsmenge von 100 µl (Collagenreagens "Horm"; Hormonchemie, München) wird die Transmissionszunahme durch Bildung und Filtration von Thrombozytenaggregaten am Photometer registriert und mit einem Linearschreiber aufgezeichnet (Potentiometer-schreiber Servogor RE 541).

Die maximale Aggregationsgeschwindigkeit $V_{\max}$ entspricht der größten Transmissionsänderung in der Zeiteinheit ($\Delta T/\text{min}$), die aus dem Anstieg der Tangente im Wendepunkt der aufgezeichneten Kurve ermittelt wird. Für die Abhängigkeit der maximalen Aggregationsgeschwindigkeit $V_{\max}$ von der Thrombozytenzahl im PRP ergibt sich bei dieser Methode empirisch, daß $V_{\max}$ im Bereich von 100 000 Thrombozyten/mm³ bis 400 000 Thrombozyten/mm³ eine annähernd lineare Beziehung zur Thrombozytenzahl aufweist und daß bei 80 000 Thrombozyten/mm³ $V_{\max} = 0$ ist. Eine Aggregationsmessung bei Thrombozytenzahlen im PRP von 80 000/mm³ und darunter ist bei dem beschriebenen Vorgehen demnach nicht möglich. Um ein vergleichbares Maß für die Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten zu erhalten, wird die Aggregationsgeschwindigkeit V_A wie folgt

ermittelt:

$$V_A = \frac{V_{\max} \times 10^6}{(\text{PRP-Thrombozytenzahl}) - 80\,000} \left[\frac{\text{mm}^3}{\text{min}} \right]$$

Hiernach ist V_A größer, wenn bei gleicher PRP-Thrombozytenzahl eine höhere maximale Aggregationsgeschwindigkeit erreicht wird. Ferner ist die Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten stärker und somit V_A größer, wenn eine kleinere Thrombozytenzahl im PRP die gleiche maximale Aggregationsgeschwindigkeit bewirkt wie eine größere. Eine Verminderung der Thrombozytenaggregation liegt sicher vor bei $V_A < 1,00 \frac{\text{mm}^3}{\text{min}}$. Ob erhöhte Werte als pathologische Steigerung der Aggregation zu werten sind, ist zur Zeit nicht mit Sicherheit zu beantworten, da kein Mittel bekannt ist, mit dem willkürlich die Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten heraufgesetzt werden kann. Die statistische Auswertung von 40 Normalwerten ergab jedenfalls einen 80 %-Vertrauensbereich (10. bis 90. Perzentile) von

$$V_A = 1,18 \frac{\text{mm}^3}{\text{min}} \text{ bis } V_A = 4,39 \frac{\text{mm}^3}{\text{min}} \quad (\text{Median:}$$

$$V_A = 2,09 \frac{\text{mm}^3}{\text{min}}).$$

3.4. Plasmatische Gerinnung

Die Untersuchungen der plasmatischen Gerinnung werden, mit Ausnahme der immunologischen Fibrinogenbestimmung, halbautomatisch mit dem Coagulometer nach Schnitger und Gross vorgenommen.

Der Fibrinogengehalt im Plasma wird mit der Methode nach Clauss und immunologisch nach Laurell bestimmt.

Bei der Methode nach Clauss (43) werden 0,1 ml Patientenplasma mit 0,9 ml Owren's Veronalpuffer (pH 7,35) 2 Minuten bei 37°C inkubiert. Nach Zugabe von 0,1 ml Thrombinlösung (80 NIH-Einheiten/ml; Dade) wird die Zeit bis zur Gerinnung gemessen. Da sie vom Fibrinogengehalt abhängig ist, kann dieser auf einer Eichkurve abgelesen werden. Normal ist ein Fibrinogengehalt von 160 - 260 mg%.

Die Fibrinogenbestimmung mit der Immunelektrophorese nach Laurell (44,45) wird nach folgendem Verfahren durchgeführt: Als Elektrophorese-Träger werden Glasplatten mit 1%-Agarosegel (Behringwerke) beschichtet, das 0,6% Antifibrinogensерum vom Kaninchen (Behringwerke) enthält. Die Gelschichten werden ausgestanzt und in die Elektrophorese-Kammer (Power Supply 0-300 VDC; Behringwerke) eingebracht. Nach Anlegen einer elektrischen Feldstärke von 2 - 3 V/cm werden 5 µl der jeweiligen Proben in die Auftragstellen gegeben, wobei die zu untersuchenden Patientenplasmen 1:40 und 1:80 mit aqua dest. verdünnt werden. Zur Erstellung einer Eichkurve werden 6 Proben mit bekanntem Fibrinogengehalt aufgetragen. Bei einer Feldstärke von 10 - 12 V/cm läuft die Elektrophorese 4 Stunden. Nach Abpressen der Gelflüssigkeit (Filterpapier; Schleicher und Schüll) werden die Platten 15 Minuten lang entsalzt, anschließend 15 Minuten gewässert, getrocknet und mit Coomassie Brilliant Blue R gefärbt. Die Präzipitatlänge wird in Millimetern gemessen. Anhand der erstellten Eichkurve wird der Fibrinogengehalt im Patientenplasma abgelesen. Bei Normalpersonen ergibt die Methode etwas höhere Werte als mit der Methode nach Clauss (45).

Die Fibrinogen-Spaltprodukte (46,47) werden mit dem Thrombo-Wellco-Besteck (Wellcome) bestimmt. 0,5 ml des 1:2 mit Glycinpuffer verdünnten Patientenplasmas werden mit 0,5 ml 0,025 m CaCl_2 -Lösung und 0,1 ml Thrombinlösung (100 NIH-Einheiten/ml; Behringwerke) eine Stunde lang bei 37°C inkubiert. Das entstandene Gerinnsel wird entfernt und aus dem restlichen Serum eine Verdünnungsreihe mit Glycinpuffer hergestellt. Zu sämtlichen Proben werden 0,05 ml Latex-Suspension (Wellcome) gegeben. Mit dem Agglutinioskop wird abgelesen, bei welcher Verdünnung Agglutinate auftreten. Bei positiver Agglutination beträgt die Konzentration der Fibrinogen-Spaltprodukte im betreffenden Röhrchen mehr als $2\text{ }\mu\text{g}$ Fibrinogenäquivalente/ml. Die Konzentration der Fibrinogenspaltprodukte im Serum errechnet sich aus $2\text{ }\mu\text{g}$ multipliziert mit dem Verdünnungsfaktor. Normal ist ein Gehalt von 2,1 - 7,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Die Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (48) wird ermittelt, nachdem 0,1 ml 0,025m CaCl_2 -Lösung zu einem 4 Minuten bei 37°C inkubierten Gemisch von 0,1 ml Patientenplasma und 0,1 ml aktiviertem Cephaloplastin (Dade) gegeben worden sind. Normal sind 20 - 40 Sekunden.

Die Prothrombinzeit nach Quick (49) ist die Zeit von der Zugabe von 0,2 ml Thromboplastin C (Dade) zu 0,1 ml des 2 Minuten bei 37°C inkubierten Patientenplasmas bis zur Gerinnung. Der Wert in Prozent wird von einer Eichkurve abgelesen. Normal sind Werte von 70 - 100%.

Zur Messung der Thrombinzeit werden 0,2 ml Patientenplasma 2 Minuten bei 37°C inkubiert und mit 0,2 ml Thrombinlösung versetzt (Stammlösung mit 80 NIH-Einheiten/ml 1:30 mit aqua bidest. verdünnt; Dade). Die Zeit bis zur Gerinnung beträgt normalerweise 16 - 20 Sekunden.

Bei der Faktor II-Bestimmung (50) werden 0,1 ml des 1:10 mit Owren's Veronalpuffer (pH 7,35) verdünnten Patientenplasmas mit 0,1 ml Faktor II-Mangelplasma (Dade) für 2 Minuten bei 37°C inkubiert. Dann wird nach Zugabe von 0,2 ml Thromboplastin C (Dade) die Zeit bis zur Gerinnung festgestellt und die Faktor II-Aktivität in Prozent von einer Eichkurve abgelesen. Normal sind 70 - 100%.

Die Faktor V-Aktivität (51) wird genauso ermittelt wie bei Faktor II beschrieben, nur unter Verwendung eines Faktor V-Mangelplasmas (Dade). Auch hier sind 70 - 100% normal.

Zur Faktor VIII-Bestimmung (48) werden 0,1 ml des 1:5 mit Owren's Veronalpuffer (pH 7,35) verdünnten Patientenplasmas mit 0,1 ml aktiviertem Cephaloplastin (Dade) und 0,1 ml Faktor VIII-Mangelplasma (Dade) für 4 Minuten bei 37°C inkubiert. Anschließend werden 0,1 ml einer 0,025m CaCl_2 -Lösung zugegeben. Die Zeit bis zur Gerinnung wird gemessen und die Faktor VIII-Aktivität in Prozent von einer Eichkurve abgelesen. Normal sind 50 - 150%.

3.5. Zusatzuntersuchungen

Das Blutbild wird mit dem Coulter-Counter F_N wie folgt angefertigt: 0,04 ml Zitratblut werden in 20 ml Isotonlösung (Coulter) pipettiert und daraus mit dem Counter die Erythrozytenzahl, der Hämatokrit und das mittlere Zellvolumen (MCV) bestimmt. Durch Zugabe von 6 Tropfen Zapoglobin (Coulter) wird das Blut hämolysiert. Nach 3 Minuten werden mit dem Counter die Leukozyten gezählt und mit dem Haemoglobinometer (Coulter) der Hämoglobingehalt gemessen.

Der Calciumgehalt im Serum wird durch komplexometrische Titration im Fluorimeter (Corning Calcium-Analysator; Ima, Gießen) ermittelt.

Das anorganische Phosphat wird im optischen Test mit der Biochemica-Test-Kombination (Boehringer; Mannheim) im enteiweißten Serum bestimmt.

Die Aktivitätsmessung der alkalischen Phosphatase im Serum erfolgt mit dem Centrif-Chem-System (Roche) unter Zusatz des Reagens Precinorm E (Boehringer) für die optimierte Bestimmung der alkalischen Phosphatase.

Die Aktivitäten der Transaminasen SGOT und SGPT im Serum werden mit dem UV-Test im Centrif-Chem-System (Roche) unter Verwendung des GOT- bzw. GPT-UV-Reagens (Hoffmann-La Roche) bestimmt.

4. ERGEBNISSE

4.1. Thrombelastogramm (TEG)

Das Thrombelastogramm zeigte in allen Patienten-
gruppen in gleicher Weise sehr oft eine Hemmung der
Gerinnungsvorgänge (Tab.3). Am häufigsten war die
Maximalelastizität m_e erniedrigt; es folgten die
Verlängerung der k-Zeit und der r-Zeit.

Die Medianwerte und 80%-Bereiche (10. bis 90. Per-
zentile) der bestimmten Größen sind Tabelle 4 zu
entnehmen.

4.2. Primäre Hämostase

Beeinträchtigungen der primären Hämostase waren nur
in geringer Anzahl festzustellen (Tab.3). Sie be-
trafen vorwiegend die Erniedrigung der Thrombo-
zytenadhäsivität; es folgten die Verlängerung der
Blutungszeit und die Herabsetzung der Thrombozyten-
aggregation. Die Thrombozytenzahl war in keinem
Fall verringert. Auffällig war nur, daß alle 5 Pa-
tienten mit einer niedrigen Thrombozytenzahl (zwi-
schen 120 000 und 150 000/mm³) der DPA-Monothera-
pie-Gruppe angehörten.

Bei vereinzelten Kontrollen der Blutungszeit wurden
mehr normale Ergebnisse gefunden als bei der Erst-
untersuchung. Insgesamt waren nun in der DPA-Ge-
samtgruppe noch 3 Werte pathologisch (das sind 4%
der Patienten dieser Gruppe), in der DPA-Monothera-
pie-Gruppe 1 Wert (7%) und in der DPA-Kombinations-
Gruppe 2 Werte (6%). Auch die Thrombozytenadhäsivi-
tät war bei Nachuntersuchungen in der DPA-Gesamt-

gruppe nur noch 3mal herabgesetzt (das sind 4% der Patienten dieser Gruppe), in der DPA-Monotherapie-Gruppe noch einmal (7%) und in der DPA-Kombinations-Gruppe 2mal (6%). Eine erneute Messung der Thrombozytenaggregation fiel bei einem Patienten der DPA-Monotherapie-Gruppe mit zuvor pathologischem Ergebnis normal aus.

Medianwerte und 80%-Bereiche (10. bis 90. Perzentile) für die jeweiligen Bestimmungen sind in Tabelle 5 vermerkt.

4.3. Plasmatische Gerinnung

Anzeichen für eine Störung der plasmatischen Gerinnung traten wie folgt auf (Tab.3): Bei allen drei Gruppen von DPA-Patienten war sehr oft der nach Clauss bestimmte Fibrinogengehalt erniedrigt; es folgten die Verlängerung der Partiellen Thromboplastinzeit, der Prothrombinzeit und Thrombinzeit. Die Faktoren II, V und VIII waren jeweils nur einmal herabgesetzt. In der Kontrollgruppe nicht mit DPA behandelter Patienten war der Fibrinogengehalt weniger häufig verringert als bei den DPA-Patienten.

Bei 16 DPA-Patienten wurde eine Kontrollbestimmung des Fibrinogens durchgeführt, die bei 5 Patienten mit zuvor erniedrigten Werten normal ausfiel. Die übrigen blieben gleich. Hiernach waren in der DPA-Gesamtgruppe noch 17 Werte erniedrigt (das sind 36% der Patienten dieser Gruppe), in der DPA-Monotherapie-Gruppe 4 (28%) und in der DPA-Kombinations-Gruppe 13 (39%).

Die Medianwerte und 80%-Bereiche (10. bis 90. Perzentile) der Ergebnisse bei den Untersuchungen plasmatischer Gerinnung sind in den Tabellen 6 und 7 aufgeführt.

Bei den 10 DPA-Patienten mit dem niedrigsten Fibrinogengehalt wurde das Fibrinogen auch immunologisch nach Laurell bestimmt und nach Fibrinogen-Spaltprodukten gesucht. Die immunologisch ermittelten Werte lagen durchschnittlich um 30 mg% höher als die nach Clauss, was als eine Übereinstimmung der beiden Ergebnisse anzusehen ist (45). Das Vorliegen eines pathologischen Fibrinogenmoleküls wird dadurch unwahrscheinlich. Fibrinogen-Spaltprodukte waren in keinem Fall nachzuweisen.

4.4. Zusatzuntersuchungen

Die Untersuchungen des Blutbildes, der Transaminasen und des anorganischen Phosphats waren durchweg unauffällig. Lediglich bei einem Patienten mit einer frischen Hepatitis wurde ein Transaminasenanstieg festgestellt. In 10 Fällen fand sich ein leicht erniedrigtes Calcium und in 5 Fällen eine erhöhte alkalische Phosphatase. Alle diese Patienten erhielten eine DPA-Kombinations-Therapie.

4.5. Statistische Auswertung

Die Abweichung der Ergebnisse in den Patientengruppen von denen eines Normalkollektivs wurde mit dem Wilcoxon-Test geprüft. Er ergab für das Thrombelastogramm (TEG) eine signifikante Verlängerung der r-Zeit und k-Zeit und Verminderung der Maximal-elastizität in sämtlichen Patientengruppen (Abb.1).

Die primäre Hämostase zeigte keine signifikanten Veränderungen (Abb.2,3). Von den Untersuchungen der plasmatischen Gerinnung war lediglich der Fibrinogengehalt in der DPA-Gesamtgruppe und der DPA-Kombinations-Gruppe signifikant erniedrigt (Abb.4).

Mit dem χ^2 -Test an Mehrfeldertafeln wurde für die gesamte DPA-Gruppe untersucht, ob die Herabsetzung der Fibrinogenkonzentration oder die Veränderung der TEG-Werte eine Beziehung zur DPA-Dosis, der Dauer der Therapie mit DPA oder der verabreichten DPA-Gesamtmenge aufweisen. Hier ließ sich keinerlei Zusammenhang erkennen. Desgleichen zeigte der χ^2 -Kontingenz-Test keine Abhängigkeit der thrombelastographischen Ergebnisse von der Fibrinogenkonzentration.

4.6. Klinische Beobachtungen

Der Erfolg der DPA-Therapie, gemessen an der Abnahme der Anfallshäufigkeit, war sehr gut. 13 der 14 DPA-Monotherapie-Patienten wurden anfallsfrei. Unter der DPA-Kombinationstherapie sistierten die Anfälle bei 16 von 33 Patienten, weitere 9 wurden gebessert.

Nebenwirkungen traten bei 11 von 47 Patienten in Form von Erbrechen (6 Fälle), Gewichtszunahme (2 Fälle), Haarausfall (1 Fall), Ataxie (1 Fall) und Schwindel, Übelkeit und Doppeltsehen (1 Fall) auf. Klinische Anzeichen für eine erhöhte Blutungsneigung kamen bei keinem Patienten vor.

5. DISKUSSION

Anhand der vorgenommenen Untersuchungen zeigt sich, daß der Einfluß von Antikonvulsiva auf die kindliche Hämostase sehr komplexer Natur ist und mehrere Möglichkeiten der Interpretation zuläßt. Besonders schwierig erscheint es, hierbei die spezifischen Wirkungen des DPA abzugrenzen und zu erklären.

Im folgenden soll der Versuch einer Synopsis und Wertung der gefundenen Ergebnisse gemacht werden, wobei die bei Beginn der Arbeit gestellten Fragen beantwortet werden sollen.

5.1. Thrombelastogramm (TEG)

Das Thrombelastogramm als ein Globaltest der Gerinnung wies bei den DPA-Patienten in besonderem Umfang und statistisch signifikant Veränderungen auf, die auf eine Hemmung der Gerinnungsvorgänge schließen lassen (Tab.3; Abb.1). Der Beginn der Gerinnung, dargestellt durch die Reaktionszeit r , war verzögert. Die Geschwindigkeit, mit der ein Thrombus der Elastizität $e=25$ entstand, war herabgesetzt, wie die verlängerte k -Zeit zeigte. Auch die Maximalelastizität des Fibringerinnsels lag unter der Norm.

Das gleiche Bild bot sich bei den Patienten, die eine antiepileptische Therapie ohne DPA erhielten (Tab.3; Abb.1). Diese Gruppe unterschied sich zwar in der Häufigkeit, mit der verschiedene Antikonvulsiva außer DPA zur Anwendung kamen (Tab.2), von der DPA-Kombinations-Gruppe, soll hier aber dennoch als

vergleichbar angesehen werden.

Da das Thrombelastogramm sowohl bei der DPA-Monotherapie-Gruppe als auch bei der DPA-Kombinations-Gruppe und den nicht mit DPA behandelten Patienten signifikant verändert war, liegt die Vermutung nahe, daß außer DPA möglicherweise auch andere Antiepileptika den Ablauf der Gerinnungsvorgänge beeinflussen.

Die beschriebenen Veränderungen im TEG können entstehen durch Fibrinogenmangel (unter 100 mg%), ein qualitativ verändertes Fibrinogen, Vermehrung von Hemmstoffen mit Antithrombinwirkung, eine Störung der Fibrinpolymerisation, beispielsweise durch Fibrin/Fibrinogen-Spaltprodukte, Verminderung von Faktor XIII, Thrombopenie, verzögerte Freisetzung von Plättchenfaktor 3, Thrombasthenie und schwere plasmatische Gerinnungsstörungen (52,53). Welche von diesen Möglichkeiten für die untersuchten Patienten zutreffen können, soll nach Betrachtung der übrigen Ergebnisse diskutiert werden.

5.2. Primäre Hämostase

Im Gegensatz zu den Angaben von Sutor (31) sowie von v.Voss (32) konnte eine klinisch sichtbare Beeinträchtigung der primären Hämostase durch DPA nicht festgestellt werden. Eine Thrombopenie (unter 120 000 Thrombozyten/mm³) wurde in keinem Fall gesehen. Die 5 Patienten mit den niedrigsten Thrombozytenzahlen (zwischen 120 000 und 150 000/mm³) gehörten ausschließlich der DPA-Monotherapie-Gruppe an.

Die Häufigkeit von Veränderungen der Thrombozytenfunktion deckt sich bei den vorliegenden Untersuchungen

nicht mit den Ergebnissen der erwähnten Autoren. Die Blutungszeit, die von Sutor (31) als Zeichen einer Störung der primären Hämostase häufig pathologisch gesehen wurde, war nur selten verlängert (Tab.3). Das gleiche gilt für die Thrombozytenadhäsivität und -aggregation (Tab.3). Die Aggregationsgeschwindigkeit lag bei zwei DPA-Patienten über der Norm. Ob oberhalb dieser statistisch ermittelten Normalgrenze (= 90. Perzentile der Ergebnisse eines Normalkollektivs) die Aggregationsbereitschaft tatsächlich pathologisch gesteigert ist, muß dahingestellt bleiben, da ein geeignetes Modell zur Überprüfung fehlt. Ob der seltene Nachweis einer herabgesetzten Aggregation (Tab.3) durch die Verwendung einer verhältnismäßig hohen Kollagenkonzentration bei dem beschriebenen Meßverfahren (Kap. 3.3.) bedingt ist, kann nicht endgültig entschieden werden. Es ist denkbar, daß dadurch geringfügige Thrombozytenfunktionsstörungen nicht erfaßt werden; das Vorliegen einer schwerwiegenden Störung scheidet jedenfalls aus.

Die beobachteten Veränderungen der primären Hämostase waren in allen Bereichen statistisch nicht signifikant (Abb.2,3).

5.3. Plasmatische Gerinnung

Der Fibrinogengehalt (nach Clauss) war bei den DPA-Patienten sehr häufig herabgesetzt (Tab.3) und wich statistisch signifikant von einem Normalkollektiv ab (Abb.4). Der niedrigste Wert unterschritt 90 mg% nicht. Bei der Kontrollgruppe nicht mit DPA behandelter Patienten war das Fibrinogen weniger oft vermindert und statistisch nicht signi-

fikant (Tab.3; Abb.4). So entsteht der Eindruck, daß DPA möglicherweise die Fibrinogensynthese hemmt. Die Fibrinogenkonzentration im Plasma war aber niemals so stark erniedrigt, daß klinische Zeichen einer erhöhten Blutungsbereitschaft auftraten.

Für den pathologischen Ausfall des Thrombelastogramms (TEG) kann der Fibrinogenmangel allerdings nicht die einzige Ursache sein, da die Patienten, die andere Antikonvulsiva als DPA erhielten, die gleichen Veränderungen aufwiesen und dabei Fibrinogen nicht signifikant erniedrigt war. Auch wird das TEG erst von Fibrinogenwerten unter 100 mg% beeinflusst (52,53), die überhaupt nur zweimal vorkamen. Ferner konnte statistisch kein Zusammenhang zwischen TEG-Werten und Fibrinogengehalt ermittelt werden (Kap.4.5.).

5.4. Einfluß der DPA-Dosis und Behandlungsdauer

Die vereinzelt aufgetretenen Veränderungen der primären Hämostase ließen keine Beziehung zur DPA-Dosis (in mg/kg Körpergewicht/Tag) oder der Behandlungsdauer erkennen. Desgleichen konnte weder für die Ergebnisse des Thrombelastogramms (TEG) noch für den Fibrinogengehalt eine solche Abhängigkeit gezeigt werden (Kap.4.5.). Die gesamte vom Beginn der DPA-Therapie bis zum Untersuchungszeitpunkt von einem Patienten eingenommene DPA-Menge (in g/kg Körpergewicht) gibt gleichzeitig ein Maß für Dosis und Behandlungsdauer. Sie kann bei langer Therapie mit geringen Dosen die gleiche sein wie bei kurzer Therapie mit hohen Dosen. Auch für die DPA-Gesamtmenge war keine Beziehung zu den TEG- und Fibrinogenveränderungen nachzuweisen (Kap.4.5.). Dabei muß berücksichtigt werden,

daß die intestinale Resorption sehr unterschiedlich sein kann. Hierüber könnten Bestimmungen des DPA-Blutspiegels Aufschluß geben.

5.5. Wirkungsmechanismen

Die häufig niedrige Fibrinogenkonzentration im Plasma von Patienten, die unter DPA-Behandlung stehen, beruht nicht auf einem gesteigerten Umsatz im Sinne eines Verbrauchs oder einer Fibrinolyse, da keine Fibrinogen-Spaltprodukte gefunden wurden. Sie könnte mit einer Enzymhemmung durch DPA bei der Fibrinogensynthese in der Leber erklärt werden. Da DPA die γ -Amino-buttersäure-Transaminase im Gehirn hemmt und auf diese Weise antikonvulsiv wirkt (25,26,27), wäre die gleiche Beeinflussung eines weiteren Enzyms an anderer Stelle des Stoffwechsels denkbar. Ein Vitamin K-Antagonismus liegt nicht vor, denn Prothrombin (Faktor II) war nicht herabgesetzt.

Als Ursache für den pathologischen Ausfall des Thrombelastogramms (TEG) kommt aus den oben angeführten Gründen der Fibrinogenmangel nicht in Betracht. Ein qualitativ verändertes Fibrinogenmolekül, das weniger feste Gerinnsel ergibt, ist gleichfalls ausgeschlossen, da die immunologisch bestimmten Werte den nach Clauss gemessenen entsprachen; ein verändertes Fibrinogen wäre immunologisch nachweisbar. Fibrinogen-Spaltprodukte, Thrombopenie, Thrombasthenie und plasmatische Gerinnungsstörungen als weitere pathogenetische Möglichkeiten wurden nicht gefunden. So bleibt die Annahme eines hemmenden Einflusses auf die Fibrinbildung, im Sinne einer Antithrombinwirkung oder einer Polymerisationsstörung, oder einer verzögerten Freisetzung von

Plättchenfaktor 3 als Grundlage für die thromboelastographischen Veränderungen. Wie die Untersuchungen bei Patienten ohne DPA zeigen, ist dies als Nebenwirkung von Antiepileptika der verschiedenen Arten anzusehen und nicht auf DPA beschränkt. Es ist auch denkbar, daß diese Störung bei Epileptikern unabhängig von einer medikamentösen Behandlung auftritt.

Die von Sutor (31) als Primärmechanismus bei Entstehung der Thrombopenie angenommene Steigerung der Thrombozytenaggregation wurde nicht beobachtet. Ein Zustand gesteigerter Gerinnungsvorgänge bestand nicht, da die Aktivitäten der Faktoren V und VIII normal ausfielen (Tab.7). Auch ergab die Fibrinogenbestimmung in der Methode nach Clauss keine höheren Werte als mit dem immunologischen Verfahren nach Laurell, was bei Hyperkoagulabilität der Fall wäre (45).

An dieser Stelle muß betont werden, daß Sutor (31) bei seinen Patienten Verlaufsbeobachtungen durchführte, wobei Dosisänderungen vorgenommen wurden. In der vorliegenden Arbeit dagegen wurden die Patienten während der Therapie mit DPA einmal zu einem willkürlichen Zeitpunkt untersucht. Es ist nun denkbar, daß bestimmte Veränderungen nur auf größere Schwankungen des DPA-Blutspiegels hin auftreten und sich nach einiger Zeit zurückbilden. Die beschriebenen Resultate bieten also nur einen statistischen Querschnitt der bei Dauertherapie möglichen Veränderungen. Im Einzelfall sind, besonders bei Therapiebeginn und Dosissteigerung, andere Ergebnisse nicht auszuschließen.

5.6. Klinische Bedeutung

Da die Therapie mit DPA gute Erfolge zeigte und die Nebenwirkungen im Gegensatz zu anderen Antiepileptika nicht bedrohlich waren, insbesondere auch keine klinischen Zeichen einer erhöhten Blutungsneigung infolge des gesenkten Fibrinogengehaltes auftraten, kann eine Einschränkung der Anwendung von DPA nicht empfohlen werden. Auf Erbrechen, Gewichtsveränderungen, Haarausfall, Ataxie, Schwindel, Übelkeit, Diplopie und hämorrhagische Diathese sollte jedoch geachtet werden. Regelmäßige Kontrollen der Thrombozytenzahl und des Fibrinogens, gegebenenfalls auch der Thrombozytenfunktion, sind angezeigt. Vor allem bei Therapiebeginn, Dosiserhöhung und vor geplanten operativen Eingriffen sollten diese Untersuchungen vorgenommen werden.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Dem Verdacht, daß das Antiepileptikum Dipropylacetat (DPA)^{x)} Gerinnungsveränderungen verursache, wurde anhand umfassender hämostasiologischer Untersuchungen an 47 mit DPA behandelten Patienten im Kindesalter nachgegangen.

Es wurde folgendes festgestellt:

1. Bei einer DPA-Dauertherapie ist im Regelfall nicht mit einer Beeinträchtigung der primären Hämostase zu rechnen. Sie kann jedoch im Einzelfall, besonders bei Therapiebeginn und Dosissteigerung, nicht ausgeschlossen werden.
2. Bei Patienten unter einer DPA-Therapie tritt signifikant häufiger ein verminderter Fibrinogengehalt auf als bei solchen, die DPA nicht erhalten. Möglicherweise spielt hier eine Enzymhemmung durch DPA bei der Fibrinogensynthese eine Rolle. Klinische Anzeichen für eine erhöhte Blutungsneigung treten nicht auf.
3. Das häufig pathologische Thrombelastogramm (TEG) spricht für einen hemmenden Einfluß auf die Globalgerinnung, wobei als Ursache eine Freisetzungsstörung von Plättchenfaktor 3, eine Antithrombinaktivität oder eine Polymerisationsstörung in Frage kommen. Diese Veränderungen werden allerdings auch von anderen Antikonvulsiva hervorgerufen und haben keine klinische Bedeutung.
4. Eine Abhängigkeit der beschriebenen Erscheinungen von der DPA-Dosis, der Behandlungsdauer und der verabreichten DPA-Gesamtmenge läßt sich nicht ableiten.

x) Ergenyl^R (Labaz GmbH, Düsseldorf)

5. Eine Empfehlung zur Einschränkung der klinischen Anwendung von DPA kann aufgrund der Ergebnisse nicht gegeben werden. Angeraten werden eine regelmäßige Überwachung der Patienten mit DPA-Therapie und Kontrollen der Thrombozytenzahlen und des Fibrinogens, gegebenenfalls auch der Hämostase, besonders bei Therapiebeginn, Dosiserhöhungen und vor operativen Eingriffen.

7. TABELLEN UND ABBILDUNGEN

	DPA-Gesamt-Gruppe 1	DPA-Monothe- rapie-Gruppe 1a	DPA-Kombina- tions-Gruppe 1b	Kontroll- Gruppe 2
Patientenzahl	47	14	33	41
Geschlecht männlich weiblich	22 25	6 8	16 17	23 18
Alter (Jahre) Median Minimum Maximum	9 9/12 2 2/12 17	8 8/12 2 2/12 13 3/12	9 10/12 2 9/12 17	9 8/12 10/12 17
DPA-Dosis (mg/kg KG*/Tag) Median Minimum Maximum	31,5 13,4 85,7	28,6 20,2 85,7	33,6 13,4 66,7	— — —
DPA-Behandlungs- dauer (Wochen) Median Minimum Maximum	52 4 98	51 21 98	53 4 82	— — —
DPA-Gesamt- menge (g/kg KG*) Median Minimum Maximum	11,5 1,3 38,3	10,2 4,2 21	12,5 1,3 38,3	— — —

* Körpergewicht

Tabelle 1
Beschreibung der Patientengruppen

Kontrollgruppe = nicht mit DPA behandelte Patienten

Die DPA-Gesamtmenge bezeichnet die während der DPA-Behandlungsdauer verabreichte Menge DPA pro kg Körpergewicht

	DPA-Kombinations- Gruppe (n = 33) 1b	Kontrollgruppe (n = 41) 2
Primidon	14 (42 %)	18 (44 %)
Hydantoine	4 (12 %)	19 (46 %)
Succinimide	19 (58 %)	10 (24 %)
Barbiturate	2 (6 %)	11 (27 %)
Carbamazepin	8 (24 %)	4 (10 %)
Benzodiazepine	5 (16 %)	5 (12 %)
ACTH, Glucocorticoide	2 (6 %)	4 (10 %)
Centrophloxan	1 (3 %)	- - -
Bromide	- - -	6 (15 %)

Tabelle 2

Häufigkeit der Anwendung anderer Antikonvulsiva als DPA in der DPA-Kombinations-Gruppe und der Kontrollgruppe nicht mit DPA behandelter Patienten

In Klammern ist der prozentuale Anteil der mit dem bezeichneten Antikonvulsivum behandelten Patienten an der Gesamtzahl n der Patienten der jeweiligen Gruppe angegeben.

	1 n = 47	1a n = 14	1b n = 33	2 n = 25 *)
Thrombelastogramm				
r - Zeit ▲	6 (13 %)	2 (14 %)	4 (12 %)	4 (16 %)
k - Zeit ▲	16 (34 %)	3 (21 %)	13 (39 %)	7 (28 %)
Maximalelastizität m_e ●	22 (47 %)	5 (36 %)	17 (52 %)	17 (68 %)
Primäre Hämostase				
Blutungszeit (mod. n. Ivy) ▲	5 (11 %)	2 (14 %)	3 (9%)	—
Thrombozytenzahl ●	0	0	0	—
Adhäsivität (mod. n. Hellem II) ●	9 (19 %)	2 (14 %)	7 (21 %)	—
Aggregation (mod. n. Heinrich u. Röka) ● ^{o)}	4 (9%)	2 (14 %)	2 (6%)	—
Plasmatische Gerinnung				n = 30 *)
Fibrinogen (n. Clauss) ●	22 (47 %)	6 (43 %)	16 (48 %)	6 (20 %)
Partielle Thromboplastinzeit ▲	11 (23 %)	2 (14 %)	9 (27 %)	—
Prothrombinzeit ▲	3 (6%)	0	3 (9%)	—
Thrombinzeit ▲	3 (6%)	2 (14 %)	1 (3%)	—
Faktor II ●	1 (2%)	1 (7%)	0	—
Faktor V ●	1 (2%)	0	1 (3%)	—
Faktor VIII ●	1 (2%)	0	1 (3%)	—

*) Das Thrombelastogramm wurde bei 25 Patienten, das Fibrinogen bei 30 Patienten der Gruppe 2 bestimmt.

^{o)} Ergebnisse erniedrigt bei $V_A < 1,00 \text{ mm}^3/\text{min}$

Tabelle 3

Häufigkeit der Befunde einer beeinträchtigten Hämostase bei den Untersuchungen des Thrombelastogramms, der primären Hämostase und der plasmatischen Gerinnung während antikonvulsiver Therapie mit und ohne DPA.

1 = DPA-Gesamtgruppe (47 Patienten), 1a = DPA-Monotherapie-Gruppe (14 Patienten), 1b = DPA-Kombinationsgruppe (33 Patienten), 2 = Kontrollgruppe mit Therapie ohne DPA (41 Patienten), ▲ = über der Norm liegende Ergebnisse, ● = unter der Norm liegende Ergebnisse.

In Klammern ist der prozentuale Anteil der Befunde einer beeinträchtigten Hämostase an der Gesamtzahl n der in der jeweiligen Gruppe vorgenommenen Untersuchungen angegeben.

	1 n = 47	1a n = 14	1b n = 33	2 n = 25
r – Zeit (min)				
Median	8,0	8,25	8,0	7,75
80%-Bereich	7,0 - 9,67	4,75 - 10,75	7,0 - 9,0	6,5 - 8,75
Minimum	3,5	3,5	6,5	5,0
Maximum	11,0	11,0	10,5	11,0
k – Zeit (min)				
Median	4,5	4,5	5,0	4,5
80%-Bereich	3,5 - 6,5	2,5 - 6,0	4,0 - 6,5	3,5 - 5,5
Minimum	2,0	2,0	2,5	2,5
Maximum	7,75	7,0	7,75	5,75
Maximalelastizität m_e				
Median	76	85	75	75
80%-Bereich	57 - 92	64 - 96	56 - 89	63 - 92
Minimum	52	59	52	56
Maximum	150	150	106	133

Tabelle 4

Ergebnisse des Thrombelastogramms bei antikonvulsiver Therapie mit und ohne DPA

1 = DPA-Gesamtgruppe, 1a = DPA-Monotherapie-Gruppe, 1b = DPA-Kombinations-Gruppe, 2 = Kontrollgruppe mit Therapie ohne DPA, n = Anzahl der Patienten.

Angegeben sind die Medianwerte und 80%-Bereiche (= 10. - 90. Perzentile) der Ergebnisse, ferner der Streubereich zwischen kleinstem (= Minimum) und größtem Wert (= Maximum).

	1 n = 47	1a n = 14	1b n = 33
Blutungszeit (mod. n. Ivy)			
Median	3 ²⁰	3 ³⁰	3 ¹⁰
80%-Bereich	2 ²⁵ - 4 ⁵⁰	2 ⁴⁵ - 5 ¹⁰	2 ¹⁵ - 4 ³⁰
Minimum	1 ⁵⁰	2 ³⁰	1 ⁵⁰
Maximum	7'	6 ¹⁰	7'
Thrombozytenzahl ($\times 10^3/\text{mm}^3$)			
Median	213	181	239,5
80%-Bereich	162 - 296	127 - 264	180 - 302
Minimum	124	124	162
Maximum	504	379	504
Adhäsivität (mod. n. Hellem II) (%)			
Median	96	96	95
80%-Bereich	19 - 98	11 - 98	19 - 99
Minimum	3	3	14
Maximum	99	98	99
Aggregationsgeschwindigkeit (mod. n. Heinrich u. Róka) (mm^3/min)			
Median	1,77	1,89	1,75
80%-Bereich	1,09 - 3,10	0,73 - 4,92	1,17 - 2,56
Minimum	0,43	0,53	0,43
Maximum	8,67	8,67	3,10

Tabelle 5

Ergebnisse der Untersuchungen primärer Hämostase bei antikonvulsiver Therapie mit DPA

1 = DPA-Gesamtgruppe, 1a = DPA-Monotherapie-Gruppe, 1b = DPA-Kombinations-Gruppe, n = Anzahl der Patienten

Angegeben sind die Medianwerte und 80%-Bereiche (= 10. - 90. Perzentile) der Ergebnisse, ferner der Streubereich zwischen kleinstem (= Minimum) und größtem Wert (= Maximum).

	1 n = 47	1a n = 14	1b n = 33	2 n = 30
Fibrinogen (n. Clauss) (mg/100 ml)				
Median	160	175	155	189
80%-Bereich	115 - 230	112 - 250	115 - 220	125 - 268
Minimum	92	105	92	98
Maximum	360	360	245	340
Partielle Thromboplastinzeit (sec)				
Median	38,9	37,6	39	—
80%-Bereich	33,8 - 47,0	36,5 - 50,6	33,4 - 46,4	—
Minimum	29,1	29,9	29,1	—
Maximum	53,0	53,0	52,6	—
Prothrombinzeit (%)				
Median	91	95	91	—
80%-Bereich	74 - 100	77 - 100	67 - 100	—
Minimum	57	74	57	—
Maximum	100	100	100	—
Thrombinzeit (sec)				
Median	18,2	18,1	18,2	—
80%-Bereich	16,2 - 20,3	16,2 - 21,6	16,0 - 20,3	—
Minimum	15,5	15,8	15,5	—
Maximum	24,5	24,5	21,9	—

Tabelle 6

Ergebnisse der Untersuchungen plasmatischer Gerinnung bei antikonvulsiver Therapie mit und ohne DPA

1 = DPA-Gesamtgruppe, 1a = DPA-Monotherapie-Gruppe, 1b = DPA-Kombinations-Gruppe, 2 = Kontrollgruppe mit Therapie ohne DPA, n = Anzahl der Patienten

Angegeben sind die Medianwerte und 80%-Bereiche (= 10. - 90. Perzentile) der Ergebnisse, ferner der Streubereich zwischen kleinstem (= Minimum) und größtem Wert (= Maximum).

	1 n = 47	1a n = 14	1b n = 33
Faktor II (%)			
Median	100	91	100
80%-Bereich	84 - 100	74 - 100	90 - 100
Minimum	62	62	82
Maximum	100	100	100
Faktor V (%)			
Median	100	100	100
80%-Bereich	86 - 100	92 - 100	82 - 100
Minimum	60	82	60
Maximum	100	100	100
Faktor VIII (%)			
Median	100	100	100
80%-Bereich	92 - 100	94 - 100	86 - 100
Minimum	48	92	48
Maximum	100	100	100

Tabelle 7

Ergebnisse der Untersuchungen plasmatischer Gerinnung bei antikonvulsiver Therapie mit DPA

1 = DPA-Gesamtgruppe, 1a = DPA-Monotherapie-Gruppe, 1b = DPA-Kombinations-Gruppe, n = Anzahl der Patienten

Angegeben sind die Medianwerte und 80%-Bereiche (= 10. - 90. Perzentile) der Ergebnisse, ferner der Streubereich zwischen kleinstem (= Minimum) und größtem Wert (= Maximum).

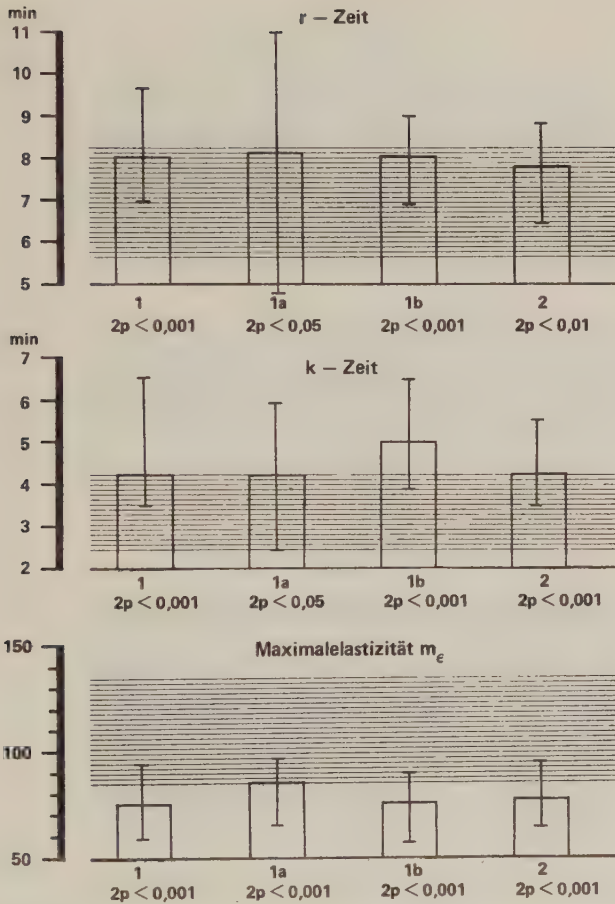


Abbildung 1

Thrombelastographische Befunde bei antikonvulsiver Therapie mit und ohne DPA im Vergleich zum Normalbereich

1 = DPA-Gesamtgruppe (47 Patienten), 1a = DPA-Monotherapie-Gruppe (14 Patienten), 1b = DPA-Kombinations-Gruppe (33 Patienten), 2 = Kontrollgruppe mit Therapie ohne DPA (25 Patienten).

Die Säulenhöhe bezeichnet den Median, die vertikale Markierung den 80%-Bereich (= 10. - 90. Perzentile) der Ergebnisse, die Schraffur den Normalbereich (= 80%-Bereich eines Normalkollektivs). Bei signifikanter Abweichung der Ergebnisse vom Normalen im Wilcoxon-Test ist die Irrtumswahrscheinlichkeit $2p$ vermerkt.

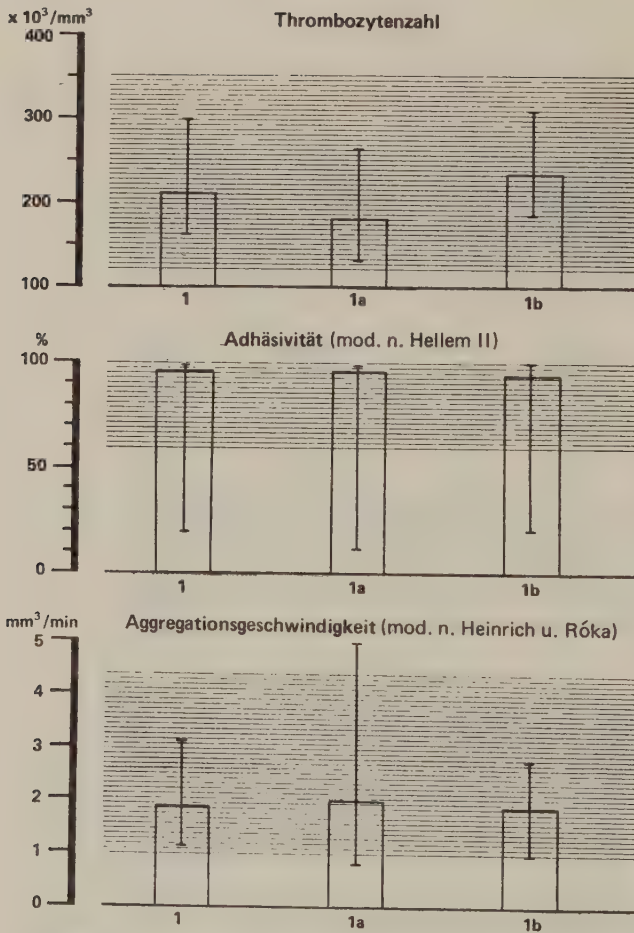


Abbildung 2

Ergebnisse von Thrombozytenfunktionsprüfungen bei antikonvulsiver Therapie mit DPA im Vergleich zum Normalbereich

1 = DPA-Gesamtgruppe (47 Patienten), 1a = DPA-Monotherapie-Gruppe (14 Patienten), 1b = DPA-Kombinations-Gruppe (33 Patienten)

Die Säulenhöhe bezeichnet den Median, die vertikale Markierung den 80%-Bereich (= 10. - 90. Perzentile) der Ergebnisse, die Schraffur den Normalbereich (= 80%-Bereich eines Normalkollektivs). Die Abweichung der Ergebnisse vom Normalen ist im Wilcoxon-Test nicht signifikant.

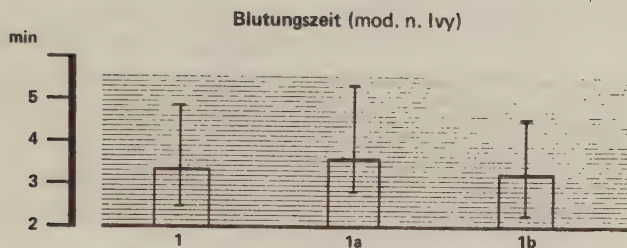


Abbildung 3

Ergebnisse von Blutungszeitbestimmungen bei antikonvulsiver Therapie mit DPA im Vergleich zum Normalbereich

1 = DPA-Gesamtgruppe (47 Patienten), 1a = DPA-Monotherapie-Gruppe (14 Patienten), 1b = DPA-Kombinations-Gruppe (33 Patienten)

Die Säulenhöhe bezeichnet den Median, die vertikale Markierung den 80%-Bereich (= 10. - 90. Perzentile) der Ergebnisse, die Schraffur den Normalbereich (= 80%-Bereich eines Normalkollektivs). Die Abweichung der Ergebnisse vom Normalen ist im Wilcoxon-Test nicht signifikant.

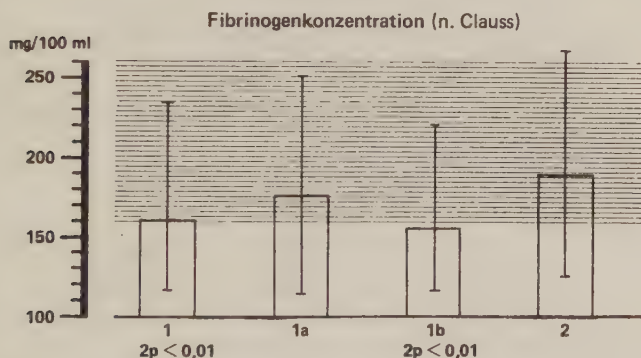


Abbildung 4

Fibrinogenkonzentrationen bei antikonvulsiver Therapie mit und ohne DPA im Vergleich zum Normalbereich

1 = DPA-Gesamtgruppe (47 Patienten), 1a = DPA-Monotherapie-Gruppe (14 Patienten), 1b = DPA-Kombinations-Gruppe (33 Patienten), 2 = Kontrollgruppe mit Therapie ohne DPA (30 Patienten).

Die Säulenhöhe bezeichnet den Median, die vertikale Markierung den 80%-Bereich (= 10. - 90. Perzentile) der Ergebnisse, die Schraffur den Normalbereich (= 80%-Bereich eines Normalkollektivs).

Bei signifikanter Abweichung der Ergebnisse vom Normalen im Wilcoxon-Test ist die Irrtumswahrscheinlichkeit 2p vermerkt.

8. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Dreyer, R.: Therapieschäden durch antiepileptische Mittel unter besonderer Berücksichtigung schwerer Nebenwirkungen anhand der Literatur und eigener Fälle
Fortschr. Neurol. Psychiat. 27, 401 (1959)
- 2) Vossen, R.: Nebenwirkungen der medikamentösen Epilepsiebehandlung
Ther. Umschau 24, 527 (1967)
- 3) Poeck, K.: Neurologie. 2.Auflage, S.270
Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1972)
- 4) Svatý, J.: Hematological complications in antiepileptic therapy. The review of literature and personal experience
Cs. Pediat. 25, 193 (1970)
- 5) Jensen, O.M.: Thrombocytopenia after carbamazepine (Tegretol^R) therapy
Ugeskr. Laeg. 134, 1442 (1972)
- 6) Malpas, J.S., Spray, G.H., Witts, L.J.: Serum folic acid and vitamin B₁₂-levels in anticonvulsant therapy
Brit. med. J. 1, 955 (1966)
- 7) Rosenberg, I.H., Godwin, H.A., Streiff, R.R., Castle, W.B.: Impairment of intestinal de-conjugation of dietary folate. A possible explanation of megaloblastic anaemia associated with phenytoin therapy
Lancet 2, 530 (1968)

- 8) Tisman, G.: Dilantin and folic acid deficiency
Ann. intern. Med. 70, 233 (1969)
- 9) Kohler, H.G.: Hemorrhage in the newborn of
epileptic mothers
Lancet 1, 267 (1966)
- 10) Douglas, H.: Hemorrhage in the newborn
Lancet 1, 816 (1966)
- 11) Evans, A.R., Forrester, R.M., Discombe, C.:
Neonatal hemorrhage following
maternal anticonvulsant therapy
Lancet 1, 517 (1970)
- 12) Davis, P.P.: Coagulation defect due to anti-
convulsant drug treatment in
pregnancy
Lancet 1, 413 (1970)
- 13) Mountain, K.R., Hirsh, J., Gallus, A.S.:
Neonatal coagulation defect due to
anticonvulsant drug treatment in
pregnancy
Lancet 1, 265 (1970)
- 14) Stevenson, M.M., Gilbert, E.F.: Anticonvulsants
and hemorrhagic diseases of the new-
born infant
J. Pediatr. 77, 516 (1970)
- 15) Margolin, F.G., Kantor, N.M.: Hemorrhagic
disease of the newborn. An unusual
case related to maternal ingestion
of an antiepileptic drug
Clin. Pediatr. 11, 59 (1972)
- 16) Bleyer, W.A., Skinner, A.L.: Fatal neonatal
hemorrhage after maternal anti-
convulsant therapy
JAMA 235, 626 (1976)

- 17) Lebreton, S.: Un nouvel anti-épileptique:
l'acide n-dipropylacétique. Etude
pharmacodynamique
Dissertation, Grenoble (1963)
- 18) Matthes, A., Schmutterer, J.: Klinische Erfah-
rungen mit einem neuen Antiepilepti-
kum: Dipropylelessigsäure
Dtsch. med. Wschr. 96, 63 (1971)
- 19) Förster, C.: Antikonvulsive Behandlung mit
Dipropylelessigsäure im Kindesalter
Münch. med. Wschr. 9, 399 (1972)
- 20) Kugler, J., Knörl, G., Empt, J.: Die Behandlung
therapieresistenter Epilepsien mit
Dipropylacetat
Münch. med. Wschr. 23, 1103 (1973)
- 21) Ritz, A., Jacobi, G.: Zur Behandlung kindlicher
Epilepsien mit Dipropylelessigsäure
(DPA)
Fortschr. Med. 13, 590 (1973)
- 22) Völzke, E., Doose, H.: Dipropylacetic acid in
the treatment of epilepsy
Epilepsia 14, 185 (1973)
- 23) Sillanpää, M., Donner, M.: Experiences on the
use of dipropylacetate in the
treatment of childhood epilepsy
Acta Paediatr. Scand. 65, 209
(1976)
- 24) Goodman, L.S., Gilman, A.: The pharmacological
basis of therapeutics. 5.Auflage
(S. 203-204)
Macmillan, New York (1975)

- 25) Godin, Y., Heiner, L., Mark, J., Mandel, P.:
Effects of n-dipropylacetate, an
anticonvulsive compound, on GABA
metabolism
J. Neurochem. 16, 869 (1969)
- 26) Ciesielski, L., Maitre, M., Simler, S.,
Randianarisoa, H.: Mécanisme d'action d'un
anticonvulsant, le n-dipropyl-
acétate de sodium
J. Physiol. (Paris) 65, 109 (1972)
- 27) Purpura, D.P., Girado, M., Smith, T.G.,
Gomez, J.A.: Synaptic effect of systemic
 γ -Amino-butyric acid in cortical
regions of increases vascular
permeability
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 97,
348 (1958)
- 28) Woodbury, D.M., Esplin, D.W.: The effects of
pharmacological agents on the
nervous system (S. 24-56)
Braceland, Williams and Wilkins,
Baltimore (1959)
- 29) McLennan, H.: Physiological pharmacology
Academic Press (New York) 11, 399
(1965)
- 30) Eymard, P., Broll, M., Werbenec, J.P.:
Di-n-propylacétate de sodium et
"économie d'oxygène"
Bull. Soc.Sci. Vét. et Méd.comparée
72, 303 (1970)
- 31) Sutor, A.H., Jesdinsky-Buscher, C.: Gerinnungs-
veränderungen durch Dipropyleessig-
säure (Ergenyl^R)
Med. Welt 25, 447 (1974)

- 32) von Voss,H., Petrich,C., Karch,D., Schulz,H.-U.,
Göbel,U.: Sodium valproate and platelet function
Brit.med.J.2, 179 (1976)
- 33) Richardson,S.G.N., Fletcher,D.J., Jeavons,P.M.,
Stuart,J.: Sodium valproate and platelet function
Brit.med.J.1, 221 (1976)
- 34) Breddin, K., Scharrer,I., Schepping,M.: Die
Hemmung der Plättchenaggregation mit
Acetylsalicylsäure
Münch.med. Wschr. 113, 1284 (1971)
- 35) Smith,J.B., Ingerman,C., Kocsis,J.J., Silver,M.J.:
Formation of prostaglandins during
the aggregation of human blood
platelets
J.Clin. Invest. 52, 965 (1973)
- 36) Hartert, H.: Blutgerinnungsstudien mit der
Thrombelastographie, einem neuen
Untersuchungsverfahren
Klin. Wschr. 26, 577 (1948)
- 37) Ivy,A., Nelson,D., Bucher,G.: The standardi-
zation of certain factors in the
cutaneous hemostasis bleeding time
technique
J. Lab. Clin. Med. 26, 1812 (1941)
- 38) Gadner,H., Odenwald,E., Plüss,H.J.,Hitzig,W.H.:
Thrombozytenzählung mit elektro-
nischem Zählgerät im hämatologischen
Routinelabor
Schweiz. Med. Wschr. 104, 138 (1974)
- 39) Hellem,A.J.: Platelet adhesiveness in von
Willebrand's disease. A study with
a new modification of the glass bead
filter method
Scand.J.Haemat. 7, 374 (1970)

- 40) Niessner, H.: Messung der Plättchenadhäsivität mit einer modifizierten Form der Hellem II-Methodik unter besonderer Berücksichtigung des von Willebrand-Jürgens-Syndroms
Thromb. Diath. Haemorrh. 27, 434 (1972)
- 41) Heinrich, D.: Untersuchungen über die Wechselwirkungen zwischen Prokollagen und Thrombozyten
Dissertation, Gießen (1968)
- 42) Heinrich, D., Róka, L.: Methode zur Bestimmung der Thrombozytenaggregation
Klin.Wschr. 48, 235 (1970)
- 43) Clauss, A.: Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens
Acta Haemat. 17, 237 (1957)
- 44) Laurell, C.-B.: Electroimmuno-assay
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 29,
Suppl. 124, 21 (1972)
- 45) Barthels, M., Kiessler, G.: Methodik und klinische Wertigkeit der Fibrinogenbestimmung mit der quantitativen Immunelektrophorese nach Laurell
Blut 28, 122 (1974)
- 46) Allington, M.J.: Detection of fibrinogen degradation products by a latex clumping method
Scand.J. Haemat. 13, 115 (1970)

- 47) Garvey, M.B., Black, J.M.: The detection of
fibrinogen/fibrin degradation products
by means of a new antibody-coated
latex particle
J.Clin.Path. 25, 680 (1972)
- 48) Langdell, R.D., Wagner, R.H., Brinkhous, K.M.:
Effect of antihemophilic factor on
one-stage clotting tests
J.Lab.Clin.Med. 41, 637 (1953)
- 49) Quick, A.J.: Hemorrhagic diseases and thrombosis
Lea and Febiger, Philadelphia (1966)
- 50) Koller, F., Loeliger, A., Duckert, F.: Experiments
on a new clotting factor
Acta Haemat. 6, 1 (1951)
- 51) Quick, A.J.: The assay and properties of labile
factor (factor V)
J.Clin.Path. 13, 457 (1960)
- 52) Deutsch, E., Geyer, G.: Laboratoriumsdiagnostik
(Normalwerte und Interpretation)
August Steinkopf, Berlin (1969)
- 53) Barthels, M., Poliwoda, H.: Gerinnungsanalysen.
Interpretation, Schnellorientierung,
Therapiekontrollen
Georg Thieme, Stuttgart (1975)

Für die Überlassung des Themas danke ich
Herrn Prof. Dr. H. Riehm.

Herrn Ass.-Prof. Dr. H. Gadner danke ich für
die allzeit geduldige Beratung und Unterstützung.

Für tatkräftige Hilfe und gute Zusammenarbeit danke ich
Frau E. Odenwald, Frau Dr. B. Grimm und Schwester
Inge Schrot.

LEBENS LAUF

Am 3. Oktober 1950 wurde ich, Ingrid Bensel, als einziges Kind des Kaufmanns Horst Bensel und seiner Ehefrau Ursel, geb. Krüger, in Stendal geboren.

Von April 1957 bis März 1961 besuchte ich die 15. Grundschule in Berlin-Kreuzberg und von April 1961 bis Januar 1970 das Goethe-Gymnasium in Berlin-Wilmersdorf, wo ich am 12. Januar 1970 die Reifeprüfung ablegte.

Im Juni 1970 wurde ich an der Freien Universität Berlin für das Studium der Medizin immatrikuliert. Am 15. März 1971 bestand ich dort das Vorphysikum und am 23. August 1972 das Physikum. Von Oktober 1972 bis September 1973 studierte ich an der Universität Zürich. Seit Oktober 1973 setzte ich meine Studien an der Freien Universität Berlin fort, wo ich am 11. Februar 1976 die ärztliche Prüfung bestand.

Im Juni 1976 begann ich meine Medizinalassistentenzeit an der Kinderchirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing.

